(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104188 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07C 275/54, A61P 3/10, A61K 31/17, 31/19

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05355

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Mai 2003 (22.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 25 635.7 7. Juni 2002 (07.06.2002) DE

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: **SCHOENAFINGER, Karl**; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE). **DEFOSSA, Elisabeth**; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). **KADEREIT, Dieter**; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE). **VON ROEDERN, Erich**; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE). **KLABUNDE, Thomas**; Liederbacher Strasse 1, 65929 Frankfurt (DE). **BURGER, Hans-Joerg**; 8 Lawndale Avenue, Morristown, NJ 07960 (US). **HERLING, Andreas**; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). **WENDT, Karl-Ulrich**; Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

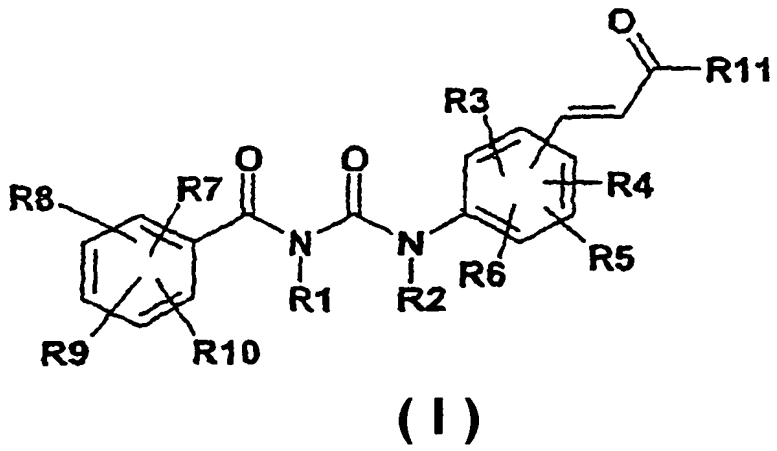
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** N-BENZOYLUREIDOCINNAMATE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** N-BENZOYLUREIDO-ZIMTSÄUREDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to N-benzoylureidocinnamate derivatives of formula (I), where R1-R11 have the meanings given in the claims, the physiologically acceptable salts and method for production thereof. The compounds are suitable as anti-diabetics, for example.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate der Formel (I), worin die Variablen R1-R11 die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 03/104188 A1

Beschreibung

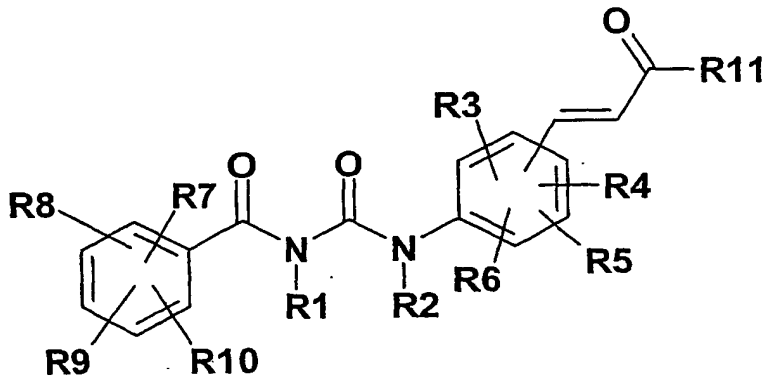
N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In EP 0 193 249 (Duphar) werden Acyl-carboxyphenyl-harnstoffderivate mit Antitumoraktivität beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Die Verbindungen sollen dazu eine merkliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_2-C_6)-Alkenyl, O-(C_2-C_6)-Alkinyl, O-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, NH_2, NH(C_1-C_4)-Alkyl, N[(C_1-C_6)-Alkyl]$_2$, substituiert sein kann, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-(C_1-C_6)-Alkyl, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylen-COOH, (C_1-C_6)-Alkylen-COO-(C_1-C_6)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

R15 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, NH_2, NH(C_1-C_4)-Alkyl, N[(C_1-C_4)-Alkyl]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, O-(C_2-C_4)-Alkenyl), O-CO-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können, COOR12, CON(R13)(R14), Heteroaryl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_2-C_6)-Alkenyl, O-(C_2-C_6)-Alkinyl, O-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen,

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R15 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, NH_2, $NH(C_1-C_4)$-Alkyl, $N[(C_1-C_4)$-Alkyl$]_2$, OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, O-(C_2-C_4)-Alkenyl), O-CO-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können, COOR12, CON(R13)(R14), Heteroaryl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei

Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F oder Cl;

R1, R2, R6 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, COOH, COO-(C_1-C_4)-Alkyl oder NHCOR15;

R11 OR12, N(R18)(R19);

R12 H oder (C_1-C_4)-Alkyl;

R18, R19 H oder (C_1-C_4)-Alkyl;

R15 (C_1-C_4)-Alkyl, wobei Alkyl mit COOH substituiert sein kann, oder COOH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 oder R23 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel O-R12, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher

Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis [illegible] ng/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente

Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.
Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.
Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylfharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

BNSDOCID <WO_____03104188A1_I_>

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α-Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-

Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

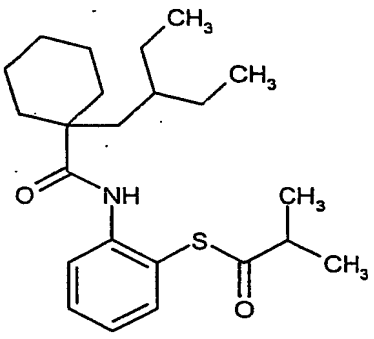
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

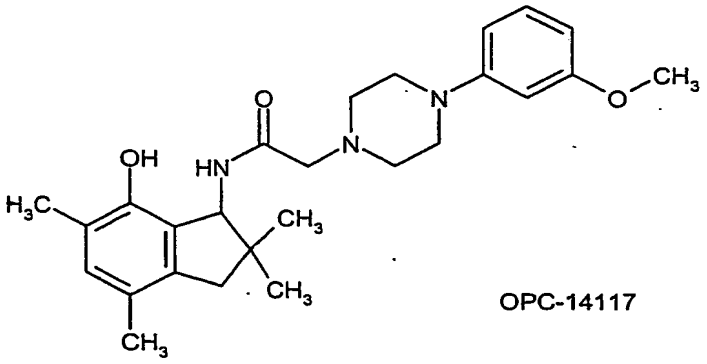
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

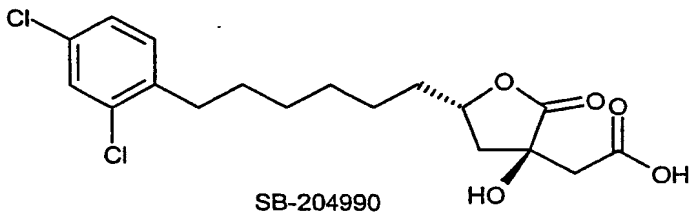
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



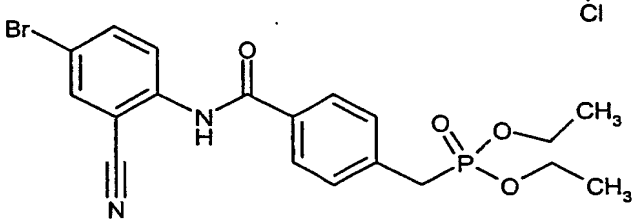
JTT-705



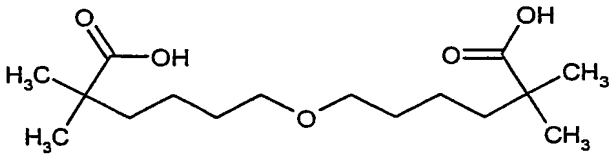
OPC-14117



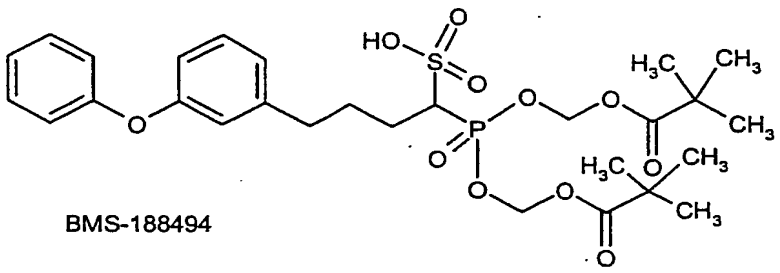
SB-204990



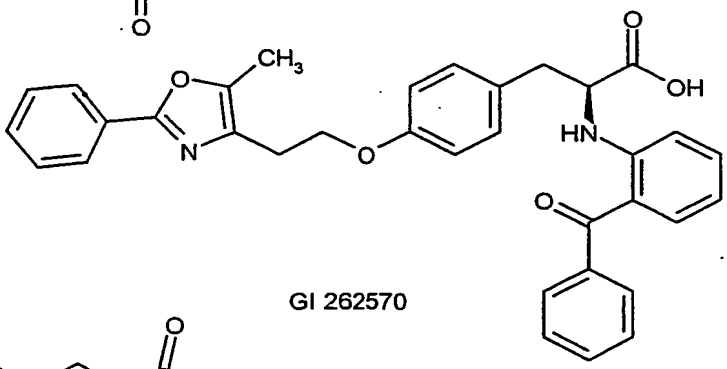
NO-1886



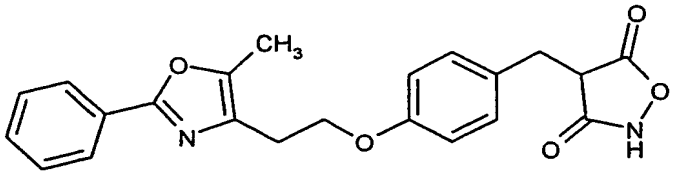
CI-1027



BMS-188494



GI 262570

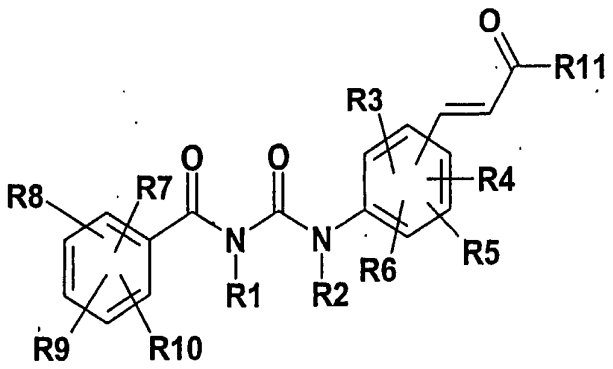


Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

5

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Tabelle 1: Beispiele der Formel I



Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Ver-knüp-fung	R11	MS*
1	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCOCH_3$	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCOCH_2COOH$	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCO(CH_2)_2COOH$	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
9	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_1>

10	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
11	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-$COOCH_3$	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
12	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
13	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	$N(CH_3)_2$	ok
14	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH_2	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H^+) nachgewiesen wurde.

5

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.
Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen:
Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β-Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0,

100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 µg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
1	100
2	101
3	95
4	95
5	96
6	92
7	96

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
8	96
9	84
10	83
11	91
12	104
13	91
14	90

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesonders zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Beispiel 2:
3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

a) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat

2-Chlor-4,5-difluorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq.Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b eingesetzt.

b) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

0,41 g (2,5 mmol) 3-(2-Aminophenyl)-acrylsäure wurden mit 0,76 g (3,5 mmol) 2-Chloro-4,5-difluorbenzoylisocyanat aus Stufe a in 6 ml Acetonitril versetzt und 2 Stunden bei 40°C zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Acetonitril gewaschen, trocken gesaugt und getrocknet. Man erhält 0,72 g (76 %) des gewünschten Produktes.
Smp.: 188,5°C, Zersetzung

Analog Beispiel 2 wurden die Beispiele 1, 8, 9 und 10 aus den entsprechenden Aminoacrylsäuren und den entsprechenden Isocyanaten dargestellt.

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Beispiel 3:

3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

a) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-4-nitrophenyl}-acrylsäure-methylester

1,0 g (4,5 mmol) 3-(2-Amino-4-nitrophenyl)-acrylsäuremethylester (hergestellt durch Nitrierung von 3-(2-Aminophenyl)-acrylsäuremethylester mit Harnstoffnitrat in konz. Schwefelsäure) wurden mit 0,98 g (4,5 mmol) 2-Chloro-4,5-difluorbenzoylisocyanat (Beispiel 2 a) in 6 ml Acetonitril umgesetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1,9 g (96 %) des gewünschten Produktes.

b) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure-methylester

1,9 g (4,3 mmol) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden in 100 ml Essigsäureethylester auf Siedetemperatur erhitzt und mit 4,86 g (21,6 mmol) $SnCl_2$ Monohydrat versetzt. Nach einer Stunde ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und stellte mit 10%iger Natriumhydrogen-carbonat Lösung auf pH 8. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die organische Phase wurde zweimal mit H_2O gewaschen getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das entstandene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in Stufe c eingesetzt.

c) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure-methylester

0,70 g (1,7 mmol) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden mit 6 ml N-Methylpyrrolidon, 1,11 g (3,4 mmol) Cäsiumcarbonat und 0,27 g (3,4 mmol) Acetylchlorid versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H_2O verdünnt und mit Essigsäureethylester

extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhielt 0,65 g (85 %) des gewünschten Produktes.

d) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

0,65 g (1,4 mmol) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 8 ml H_2O und 0,17 g (7,2 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde mit 2 N Salzsäure sauer gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeengt und mit Diethylether verrührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und ergab 77 mg (13 %) des gewünschten Produktes.
Smp.: 196 °C, Zersetzung

Beispiel 7:
4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäure

0,22 g (0,5 mmol) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester (Beispiel 11 c) wurden in 10 ml THF gelöst und mit 10 ml H_2O und 0,06 g (2,4 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 2 n Salzsäure sauer gestellt, mit Essigsäureethylester extrahiert und eingeengt. Nach präparativer HPLC (Säule: Waters Xterra TMMS C_{18}, 5 µm, 30x100 mm, Laufmittel: A: H_2O + 0,2 % Trifluoressigsäure, B: Acetonitril, Gradient: 2,5 Minuten 90 % A / 10 % B bis 17,5 Minuten 10 % A / 90 % B) erhielt man 0,02 g (10 %) des gewünschten Produktes.
Smp.: 99 °C

Beispiel 11:
4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

a) 4-Amino-3-iodobenzoesäuremethylester

10,4 g (68,8 mmol) 4-Aminobenzoesäuremethylester wurden in 100 ml Essigsäure gelöst und mit 11,17 g (68,8 mmol) Iodmonochlorid in 100 ml Essigsäure versetzt. Dabei stieg die Reaktionstemperatur auf 30°C an. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde auf 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Man erhielt 14 g (73 %) des gewünschten Produktes.

b) 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester

0,5 g (1,8 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoesäuremethylester, 1,1 eq. Acrylsäuremethylester, 2,5 eq. Cäsiumcarbonat, 1 eq. $(^nBu)_4NHSO_4$, 0,1 eq. Triphenylphosphin, 0,1 eq. Palladiumacetat, 2 ml Acetonitril und 2 ml H_2O wurden unter Argonatmosphäre 5 Minuten in der Mikrowelle auf 120°C bei 140 Watt erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester versetzt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhielt 0,3 g (71 %) des gewünschten Produktes das ohne weitere Reinigung in Stufe c umgesetzt wurde.

c) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester

4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester wurde analog Beispiel 3 a aus 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester und 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat dargestellt.
Smp.: 183 °C

Beispiel 12:

a) 4-Amino-3-iodobenzoesäure

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

6,0 g (21,7 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoesäuremethylester wurden mit 1,73 g (43,3 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Methanol und 100 ml H_2O versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 9 gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, und eingeengt. Man erhielt 5,1 g (89 %) des gewünschten Produktes.

b) 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäure

0,5 g (1,9 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoesäure, 0,18 g (2,1 mmol) Acrylsäuremethylester, 1,54 g (4,8 mmol) Cäsiumcarbonat, 0,64 g (1,9 mmol) $(^nBu)_4NHSO_4$, 0,05 g (0,2 mmol) Triphenylphosphin und 0,04 g (0,2 mmol) Palladiumacetat, 1,5 ml Acetonitril und 1,5 ml H_2O wurden unter Argonatmosphäre 5 Minuten in der Mikrowelle auf 120°C bei 140 Watt erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester versetzt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in Stufe c umgesetzt.

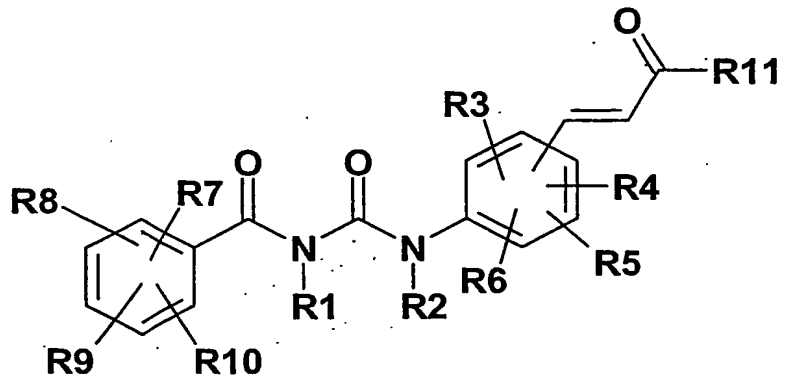
c) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäure

4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäure wurde analog Beispiel 2 b mit 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat zu dem gewünschten Produkt umgesetzt.
Smp.: 216 °C

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_2-C_6)-Alkenyl, O-(C_2-C_6)-Alkinyl, O-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, NH_2, NH(C_1-C_4)-Alkyl, N[(C_1-C_6)-Alkyl]$_2$, substituiert sein kann, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-(C_1-C_6)-Alkyl, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylen-COOH, (C_1-C_6)-Alkylen-COO-(C_1-C_6)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis

BNSDOCID <WO_____03104188A1_I_>

zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R15 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, NH_2, NH(C_1-C_4)-Alkyl, N[(C_1-C_4)-Alkyl]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, O-(C_2-C_4)-Alkenyl), O-CO-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können, COOR12, CON(R13)(R14), Heteroaryl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl,

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

$COO-(C_2-C_4)$-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, $O-(C_2-C_6)$-Alkenyl, $O-(C_2-C_6)$-Alkinyl, $O-SO_2-(C_1-C_4)$-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder $O-(C_1-C_4)$-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, $COO-(C_1-C_4)$-Alkyl,

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

$COO-(C_2-C_4)$-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, $COO-(C_1-C_4)$-Alkyl, $COO-(C_2-C_4)$-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, $COO-(C_1-C_4)$-Alkyl, $COO-(C_2-C_4)$-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann.

R15 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyl mehrfach mit F, NH_2, NH(C_1-C_4)-Alkyl, N[(C_1-C_4)-Alkyl]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-Alkyl, O-(C_2-C_4)-Alkenyl), O-CO-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können, COOR12, CON(R13)(R14), Heteroaryl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_4)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylen, COO-(C_1-C_4)-Alkyl, COO-(C_2-C_4)-Alkenyl, Phenyl oder SO_2-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl oder $CONH_2$ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10	unabhängig von einander H, F oder Cl;
R1, R2, R6	H;
R3, R4, R5, R6	unabhängig voneinander H, Cl, COOH, COO-(C_1-C_4)-Alkyl oder NHCOR15;
R11	OR12, N(R18)(R19);
R12	H oder (C_1-C_4)-Alkyl;
R18, R19	H oder (C_1-C_4)-Alkyl;
R15	(C_1-C_4)-Alkyl, wobei Alkyl mit COOH substituiert sein kann, oder COOH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C275/54 A61P3/10 A61K31/17 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) abstract; claims; examples; table 1	1-10
A	US 3 435 116 A (MUTH KARL ET AL) 25 March 1969 (1969-03-25) abstract; claims; example 11	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 September 2003	22/09/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Kiernan, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
		AU 6231801 A	17-12-2001
		BR 0111457 A	24-06-2003
		CA 2411082 A1	05-12-2002
		CN 1434796 T	06-08-2003
		CZ 20024003 A3	12-03-2003
		WO 0194300 A1	13-12-2001
		EP 1294682 A1	26-03-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002
US 3435116 A	25-03-1969	DE 1198354 B	12-08-1965
		AT 254892 B	12-06-1967
		AT 253522 B	10-04-1967
		AT 253523 B	10-04-1967
		AT 252934 B	10-03-1967
		BE 653586 A	25-03-1965
		CH 448052 A	15-12-1967
		CH 451111 A	15-05-1968
		CH 448053 A	15-12-1967
		CH 444840 A	15-10-1967
		CH 451911 A	15-05-1968
		DK 119104 B	16-11-1970
		DK 105642 C	24-10-1966
		DK 106793 C	20-03-1967
		DK 109675 C	04-06-1968
		FI 41023 B	30-04-1969
		FR 3940 M	
		FR 1431690 A	18-03-1966
		GB 1054758 A	
		IL 22148 A	25-04-1968
		NL 6411087 A ,B	26-03-1965
		NO 117362 B	04-08-1969
		NO 117851 B	06-10-1969
		NO 117744 B	22-09-1969
		NO 118547 B	12-01-1970
		SE 310665 B	12-05-1969
		US 3336322 A	15-08-1967

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C275/54 A61P3/10 A61K31/17 A61K31/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele; Tabelle 1	1-10
A	US 3 435 116 A (MUTH KARL ET AL) 25. März 1969 (1969-03-25) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiel 11	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. September 2003	22/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kiernan, A

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

BNSDOCID: <WO_____03104188A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
		AU 6231801 A	17-12-2001
		BR 0111457 A	24-06-2003
		CA 2411082 A1	05-12-2002
		CN 1434796 T	06-08-2003
		CZ 20024003 A3	12-03-2003
		WO 0194300 A1	13-12-2001
		EP 1294682 A1	26-03-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002
US 3435116 A	25-03-1969	DE 1198354 B	12-08-1965
		AT 254892 B	12-06-1967
		AT 253522 B	10-04-1967
		AT 253523 B	10-04-1967
		AT 252934 B	10-03-1967
		BE 653586 A	25-03-1965
		CH 448052 A	15-12-1967
		CH 451111 A	15-05-1968
		CH 448053 A	15-12-1967
		CH 444840 A	15-10-1967
		CH 451911 A	15-05-1968
		DK 119104 B	16-11-1970
		DK 105642 C	24-10-1966
		DK 106793 C	20-03-1967
		DK 109675 C	04-06-1968
		FI 41023 B	30-04-1969
		FR 3940 M	
		FR 1431690 A	18-03-1966
		GB 1054758 A	
		IL 22148 A	25-04-1968
		NL 6411087 A ,B	26-03-1965
		NO 117362 B	04-08-1969
		NO 117851 B	06-10-1969
		NO 117744 B	22-09-1969
		NO 118547 B	12-01-1970
		SE 310665 B	12-05-1969
		US 3336322 A	15-08-1967

App. No. 10/763,877
Filed: January 23, 2004
Inventor: DEFOSSA, et. al.
Docket No. DEAV2003/0004 US NP
PRIOR ART

BNSDOCID: <WO_____03104188A1 I >